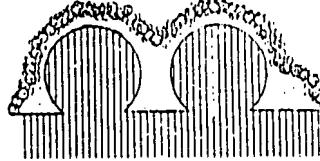


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHUNG NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 4: A61F 2/30, A61L 27/00	(52) Internationales Anmeldedatum: 16. Dezember 1985 (16.12.85)	(53) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/01611
(21) Internationales Alterszeichen: A1	(22) Internationales Anmeldesystem: Mit internationaler Veröffentlichung	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: 1. Juli 1986 (01.7.86)
(31) Prioritätsantragszeichen: P 3445 7/1.9	(32) Prioritätsdatum: 14. Dezember 1984 (14.12.84)	(33) Prioritätsland: DE
(71) (72) Anmelder und Erfinder: DRAENERT, Klaus [DE/DE; Gabriel-Mässir, 3, D-8000 München 90 (DE);		
(74) Anschrift: VOSSIUS VOSSIUS TAUCHNER HEUNEMANN RAUH; Sieberstr. 4, P.O. Box 96 07 67, D-8000 München 96 (DE).		
(81) Besitzanwesenstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.		
(54) Titel: BONE REPLACEMENT MATERIAL AND UTILIZATION THEREOF		
(54) Berechnung: KNOCHENERSATZWERKSTOFF UND SEINE VERWENDUNG		
(57) Abstract		
<p>A bone replacement material comprises a tridimensional supporting structure comprised of elementary bodies which are interconnected and which define intermediate spaces, a coating mass comprised of filling bodies based on calcium compounds, as well as a binder (matrix). The binder and the filling bodies are estorable, the filling bodies consisting of extremely porous spherical particles having a diameter comprised between 50 and 80 μm and a porous volume comprised between 50 and 80% to which fibre material may be partially mixed. The bone replacement material is appropriate to produce coating layers of prostheses which become anchoring parts for said prostheses. It may also be used to fabricate a complete implant.</p>		
(57) Zusammenfassung		

Knochenersatzwerkstoff, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierte zwischen ihnen umschlissenden Elementen: einem und einer Beschichtungsmasse auf Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen sowie einem Bindemittel (Matrix). Das Bindemittel und die Füllkörper sind restorbar und die Füllkörper bestehen aus hochporösen Kugelpartikeln mit einem Durchmesser von 15 bis 50 μm und einem Porenvolumen von 50 bis 80 %. Dem zum Teil Fasermaterial beigegeben sein kann. Der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung eignet sich zur Herstellung von Überzügen für Prothesen, wobei er für diese zu einem Verankrungsteil wird. Er kann auch selbst als Voll-Implantat verwendet werden.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichten.

AT	Österreich	FR	Frankreich
AU	Australien	GA	Geben
BB	Burkina	GB	Vereinigtes Königreich
BE	Belgien	HU	Ungarn
BG	Bulgarien	IT	Italien
BR	Brasilien	JP	Japan
CA	Canada	KR	Demokratische Volksrepublik Korea
DE	Deutschland	KR	Republik Korea
DK	Zentrale Afrikanische Republik	LI	Liechtenstein
EG	Egypten	LK	Sri Lanka
ES	Spanien	LU	Luxemburg
FR	Frankreich	MD	Malta
GB	Vereinigtes Königreich	MC	Montenegro
HU	Ungarn	MD	Montenegro
IT	Italien	MG	Madagaskar
JP	Japan	ML	Malta
KR	Republik Korea	MR	Mazedonien
KR	Demokratische Volksrepublik Korea	MT	Mazedonien
LI	Liechtenstein	NC	Montenegro
LK	Sri Lanka	MD	Montenegro
LU	Luxemburg	MG	Madagaskar
MD	Montenegro	ML	Malta
MC	Montenegro	MT	Mazedonien
MD	Montenegro	NC	Montenegro
MG	Madagaskar	MG	Madagaskar
ML	Malta	ML	Malta
MT	Mazedonien	NC	Montenegro
NC	Montenegro	MD	Montenegro
MG	Madagaskar	MG	Madagaskar

(57) Zusammenfassung

Knochenersatzwerkstoff, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierte zwischen ihnen umschlissenden Elementen: einem und einer Beschichtungsmasse auf Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen sowie einem Bindemittel (Matrix). Das Bindemittel und die Füllkörper sind restorbar und die Füllkörper bestehen aus hochporösen Kugelpartikeln mit einem Durchmesser von 15 bis 50 μm und einem Porenvolumen von 50 bis 80 %. Dem zum Teil Fasermaterial beigegeben sein kann. Der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung eignet sich zur Herstellung von Überzügen für Prothesen, wobei er für diese zu einem Verankrungsteil wird. Er kann auch selbst als Voll-Implantat verwendet werden.

1

gewältigt werden konnten. Aufbereitetes homologes und heterologes Knochenmaterial kann zwar in beschädigtem Maße für den Knochen- satz verwandt werden, wird aber, wie experimentell nachgewiesen werden konnte, vom Körper nicht voll akzeptiert und auch nicht vollständig eingebaut.

"Knochenersatzwerkstoff und seine Verwendung"



Die Erfindung betrifft einen Knochenersatzwerkstoff und seine Verwendung. Es wurde seit jeher versucht, Knochendefekte nach Knochenver- letzungen oder chirurgischen Ausräumungen wieder aufzufüllen, da es eine Erfahrungstatsache darstellte, daß Knochen zu seiner Re- generation lange Zeit benötigt und daß erst nach vollständiger Heilung des Knochens die Funktion einer Extremität wiederhergestellt ist. Große Knochendefekte können jedoch kaum noch so verheilen, daß die ursprüngliche Funktion wiederlangt werden kann, weswegen seit alters her versucht wurde, Knochenersatzwerkstoffe, sei es durch Transplantate oder durch Implantate, zu verwenden.

Leider war die Suche nach den Materialien, die sich hierfür eignen, noch wenig effektiv. Bei Verwendung autologen Materials, d.h. von Knochentransplantaten derselben Patienten, ist man in der Masse be- schränkt, da als Knochenspender nur bestimmte Bereiche des Bewegungs- apparares zur Verfügung stehen. Homologes Material hatte bislang die Schranken der Immunreaktion, welche bis zum heutigen Tage nicht

- 2 -

Man war daher bestrebt, durch weitere Behandlung von tierischen Knochen ein Material zu entwickeln, das in der Lage war, als Knochen- ersatzwerkstoff Defekthöhlen auszufüllen und diese Defekte von der Masse aus zu überbrücken. Bei all diesen Versuchen ging man davon aus, daß möglichst die Struktur der Knochenwabe erhalten werden sollte.

Alle Verfahren und alle im Handel befindlichen Präparate, mit Aus- nahme der heterologen Knochenspäne, den sog. "Cialitspanen" oder auch "Kieeler Knochenspäne", bereiten tierischen Knochen oder auch andere Kollagene von Tieren in der Weise auf, daß sie entminerali- siert und durch verschiedene chemische Verfahren ihrer Antigenität beraubt werden. Die so erhaltenen Kollagene werden zwar vom Kör- per eingebaut und sind auch resorbierbar, eignen sich jedoch weder für die Aufnahme von biomechanischen Kräften, noch dienen sie als stabiles Stützgerüst.

Aus diesem Grunde wurde immer wieder versucht, Werkstoffe zu schaf- fen, die die Eigenschaften der Knochensubstanz haben, nämlich Stützfunktion zu übernehmen und resorbierbar zu sein. In erster Linie wurden hierfür verschiedene gesinterte Tricalciumphosphat oder Apatite verwandt. Es wurde auch versucht, durch Strukturierung einer Implantatoberfläche das Einheilen von z.B. Gelenkendoprothesen zu erleichtern. Das Einheilen dieser Prothesen ist vergleichbar mit dem Knochenewinwuchs in Knochenersatzimplantatwerkstoffe, wes- wegen an die Beschichtung einer Prothese, ihre Struktur und Ober- flächenbeschaffenheit, ähnliche Anforderungen gestellt werden. Das Problem des Knochenewinwuchses und der Knochendefekttheilung konnte jedoch bislang nicht befriedigend gelöst werden. Werkstoffe zum Knochenersatz auf der Basis strukturierter Kollagene, wie in der DE-OS 28 54 490 vorgeschlagen, zeigten keine ausreichend knc- chenbildende Wirkung.

Zum einen geben sie die Struktur vor, die der Knochen einnehmen sollte, nämlich Bälkchenstruktur, was lediglich durch äußere und innere Anlagerung verstärkte und verdickte Knochenbälkchen er- gibt, aber keine normale Knochenarchitektur zuläßt. Zum anderen haben diese Werkstoffe aufgrund der Demineralisierung keine mechanische Festigkeit mehr, was die fehlende Knocheninduktion erklärt und eine Stützfunktion ausschließt. Gessinterte Werkstoffe dagegen sind kaum innerhalb nützlicher Zeit resorbierbar.

Die Probleme beim Gelenkersatz entsprechen denen des Knochenersatzes mit der Ergänzung durch die Tatsache, daß die Grenzzone einer Prothese noch wesentlich stärker beansprucht wird als das Inter-face zu einem Knochenersatzwerkstoff. Prothesen, d.h. künstliche Gelenke, werden in der Regel mit einem Stift oder Schafft (verankerungsteil) im Knochen verankert oder diesem aufgesetzt (vgl. Journal of Bone and Joint Surgery, Bd. 21 (1939), Seite 269 - 282).

Sehr weit verbreitet ist die Methode, z.B. ein Hüftgelenk dadurch zu ersetzen, daß ein metallischer Vollschaft in die Knochenmarkshöhle versenkt und dort mit einem Zweikomponenten-Kunststoff ("Knochenzement") verankert wird (J. Bone Joint Surg., Bd. 42 B (1960), Seite 28 - 30). Die Verträglichkeit und biomechanische Festigkeit der bekannten Knochenzemente ist jedoch unbefriedigend.

In der Regel wird es bei diesen Vorgängen notwendig, die Oberfläche des Prothesenschaftes zu vergrößern, z.B. durch wellen- oder sägezähnartige Oberflächengestaltungen; vgl. DE-PS 837 294. Aus der GE-OS 2 127 343 ist eine poröse Metallbeschichtung bekannt,

die mit dem Basiskörper desselben Metalltes fest verbunden ist, und die die Oberfläche vergrößern und den Knochenwuchs ermöglichen soll. Bei den bekannten Beschichtungen erfolgt ein Einwuchs des Knochens nur unter bestimmten Bedingungen. Es gelingt nicht, reproduzierbare, auf alle Patienten übertragbare Ergebnisse mit derartigen Prothesenoberflächen zu erreichen. Für die Sicherung des knöchernen Einwuchses und die prognostisch erfassbare Verankerung sind somit noch andere Faktoren verantwortlich.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß es im wesentlichen zwei Faktoren gibt, die zum einen den gewünschten Knochenwuchs induzieren und zum anderen die Morphologie einer tragenden oder nicht tragenden Knochenstruktur und die damit zusammenhängende Möglichkeit, auftretende Belastungen störungsfrei aufzunehmen, bestimmen. Es ist dies einerseits die Morphologie der Oberflächenstruktur im Verankerungsteil und andererseits die chemische Zusammensetzung (Chemismus) seiner Oberfläche.

Bei Prüfung der Frage, inwieweit die einzelne knochenbildende Zelle, der Osteoblast, bzw. der Zellverband, das Osteoblastenlager, durch verschiedene morphologische oder chemisch sich unterscheidende Strukturen oder Stoffe zur Knochenbildung bzw. zum Aufbau bestimpter Knochenbälkchen induziert werden können, hat es sich gezeigt, daß bezüglich der knochenbildenden Zelle eine bestimmte morphologische Struktur im Verankerungsteil die Knochenbildung stark induziert, während es im Hinblick auf den Zellverband eine andere bestimmte morphologische Struktur ist, die zur verstärkten Bildung eines tragenden Knochenbälkchens führt. Andererseits muß man die im Hinblick auf die zur Erzielung optimaler statischer Ergebnisse notwendigen bestimmten Ausgestaltungen (Topographie) der Implantatverankerung bei der Gesamtkonstruktion berücksichtigen, wobei man die gesamte Beanspruchung und den Bewegungsablauf eines Gelenkes im Hinblick auf ein Prothesendesign, das für die Krafteinleitung entscheidend ist, ebenfalls zu berücksichtigen hat.

Ausgehend von den vorstehenden, der Erfindung zugrundeliegenden Befunden und Erkenntnissen über die Knocheninduktion und Morphologie als Kriterien der Formgebung lassen sich vier Dimensionen für die Strukturierung des Knochenersatzwerkstoffes definieren, die nachstehend als Struktur I. - IV. Ordnung bezeichnet werden. Die Struktur I. Ordnung entspricht nach dieser Definition dem äußeren Implantatdesign, z.B. auch der Ausgestaltung des Verankerungsteils einer Prothese. Die Struktur II. Ordnung stellt bereits eine Gestaltung der Oberfläche (Topographie) dar. Beispielsweise werden mit Struktur II. Ordnung besondere Oberflächengestaltungen, wie eine wellenartige Oberflächengestaltung oder sägezahnartige oder treppenartige Gestaltung des Prothesenschaftes bezeichnet. Diese Oberflächenstrukturiierungen sollen den Ver-gang der mechanischen Verankerung unterstützen und die Verankerungs-oberfläche im Hinblick auf ihre Beanspruchung differenzieren. Die Struktur III. Ordnung stellt nach der vorliegenden Definition bereits die Mikrostruktur der Oberflächen dar. Sie umfasst beispielsweise Oberflächenausgestaltungen, z.B. kleine Kugeln bis in den mm-Bereich.

Schließlich wird als Struktur IV. Ordnung die Ultrasstruktur mit einer Größenordnung von etwa 20 nm bezeichnet.

Aus der DE-OS 27 30 004 ist ein Verankerungsteil für Knochen-endoprothesen, insbesondere Prothesenzapfen bekannt, dessen Ober-

fläche eine Vielzahl von ein Stückig mit einem Basiskörper verbundenen, voneinander durch Zwischenräume getrennten Vorsprüngen aufweist, der dadurch gekennzeichnet ist, daß der zwei benachbarte Vorsprünge trennende Zwischenraum mindestens eine Engstelle aufweist, die sich in einem Niveau zwischen der Oberfläche und den höchsten Punkten der Vorsprünge befindet.

Dieses bekannte Verankerungsteil weist also ein Design der Prothese (Struktur I. Ordnung) bis zu einer Mikrostruktur (Struktur III. Ordnung) auf, die durch die Vorsprünge auf der Oberfläche definiert ist. Die Verankerungsteile aus der DE-OS 27 30 004 sollten infolge dieser Vorsprünge eine bessere Vernetzung des Knochengewebes in den Zwischenräumen zwischen den Vorsprüngen und somit eine widerstandsfähige Verankerung des Knochengewebes, vorzugsweise ohne Bindemittel, bewirken.

Die Oberflächengestaltung dieses bekannten Verankerungsteils weist jedoch den Nachteil auf, daß sie morphologisch nicht optimal strukturiert ist und keine formgebenden Elemente für die knochenbildende Zelle und für die tragende Knochenschale vorgegeben sind. Dazu kommt, daß die Oberflächenstrukturen nicht, auch nicht zum Teil, resorbierbar sind. Die Haftung der Knochenzellen am Basiskörper ist deshalb nicht so gut wie bei resorbierbaren Oberflächen. Weiterhin ist die bioaktive und die chemotaktische Wirkung (Knocheninduktion) bei nicht resorbierbaren Oberflächenbeschichtungen nicht in dem Maße gegeben, wie bei resorbierbaren Oberflächenbeschichtungen, zumal, wenn ihnen noch Wirkstoffe zugesetzt sind. Schließlich kann die Mikrostruktur der Oberfläche des aus der DE-OS 27 30 004 bekannten Verankerungsteils keine Zusätze, wie Hämostyptik, knochenbildende Substanzen, Antibiotika, gefüiwirksame Substanzen und knochenwirksame Hormone aufnehmen.

Der größte Nachteil ist jedoch darin zu sehen, daß die Oberflächenstruktur die Ausbildung durchgehender und tragender Gewölbekonstruktionen des Knochens nicht ermöglicht.

In der DE-OS 26 20 907 ist eine Prothesenschaftbeschichtung aus resorbierbaren keramischen

- 7 -

Werkstoffen auf der Basis von Calciumphosphaten und nicht resorbierbaren Kunststoffen beschrieben. Bei der Resorption des Kunststoffs soll ein durchgängig poröses Gefüge aus Kunststoff entstehen, auf dessen inneren Porenoberflächen bioaktivierende Reste der Keramik zurückbleiben.

Eine nicht resorbierbare Kunststoffmatrix hat jedoch den Nachteil, daß der Kunststoff durch die im Interface auftretenden Scherkräfte zerstehen wird und das Abrilebmaterial nicht resorbiert werden kann, was zu Entzündungen führt und die Lockerung der Prothese zur Folge haben kann. Ein weiterer wesentlicher Nachteil der Beschichtung gemäß DE-OS 26 20 907 liegt darin, daß sich die als resorbierbar bezeichneten Keramikpartikel mit dem nicht resorbierbaren Kunststoff vollsaugen, was zu einer weiteren Verringerung der Resorbierbarkeit der gesamten Beschichtung führt. Deshalb kann der die Prothesenverankerung umgebende Knochen nicht ausreichend tief und schnell an den Basiskörper (Stütze) heranwachsen, was einen Festigkeitsverlust zur Folge hat.

Aus der US-PS 3 855 638 ist eine Oberflächenstrukturierung des Verankerungsteiles einer Schaftprothese bekannt.

Auf einem Metallsubstrat ist eine 100 - 1000 µm dicke poröse Beschichtung aus demselben Metall aufgebracht, die aus im wesentlichen kugelförmigen Metallteilchen mit einer Größe von etwa 50 bis 150 µm besteht, zwischen denen Poren mit einer Größe von 20 bis 200 µm verteilt sind. Die Größenordnung und Verteilung der kugelförmigen Formelemente gemäß der US-PS 3 855 638 wie auch die der US-PS 4 206 516 ist jedoch wenig wirkungsvoll.

Das fortgebende Element für die knochenbildende Zelle liegt unter 50 µm, vorausweise bei einer Größe von 15 - 30 µm, und das fortgebende Element der tragenden Knochenbalkchen liegt bei 500 - 1000 µm. Mit der Größenverteilung der nicht resorbierbaren Formelemente der Beschichtung gemäß den beiden US-PSen ist es nicht möglich, schnelle und langfristig haltende knöcherne Verankerungen zu erzeugen. Die Zwischenräume ermöglichen zwar, wie dort aufgeführt,

das Einwachsen von Faserstrukturen, auch von Geflechtknächen, nicht jedoch das Einwachsen und vor allem Durchwachsen von tragenden reifen Knochenstrukturen, für die größere Zwischenräume benötigt werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Knochenersatzwerkstoff zu schaffen, der sich zur Beschichtung bzw. Oberflächenstrukturierung von Knochenimplantaten sowie auch als geformtes Vollimplantat eignet, das von tragenden Knochenstrukturen rasch und tief durchwachsen wird und deshalb stabile und beanspruchbare Implantate ergibt.

Diese Aufgabe wird auferund des überraschenden Befundes gelöst, daß Schichtungen von Elementarkörpern, welche in netzartigen Verbund stehen und in ihrem Hohlräumsystem nahezu morphologisch ideale Zwischenräume belassen, die mit einer Beschichtungsmasse ausgefüllt sind, die ihrerseits aus resorbierbaren Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen und einem resorbierbaren Bindemittel besteht, einen Knochenewiwuchs induzieren und zur Ausbildung eines tragenden Knochengewölbes führen.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Knochenersatzwerkstoff, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus mit einander in Verbindung stehenden und definierte Zwischenräume umschließenden Elementarkörpern oder Formelementen und einer Beschichtungsmasse, die ihrerseits aus resorbierbaren Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen und einem resorbierbaren Bindemittel (Matrix) besteht, sowie Vollprothesen, Verankerungsteile für Gelenkprothesen, Überzüge für Knochen- oder Gelenkimplantate, Knochendübel und Markhöhlenverschlüsse und Kunstknochen aus derartigem Knochenersatzwerkstoff.

Der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung weist sowohl eine charakteristische Struktur III., als auch eine solche IV. Ordnung auf. Deshalb wird nicht nur in den Grenzflächen ein Knochenewiwuchs bewirkt, sondern auch die Ausbildung einer tragenden knöchernen Struktur ermöglicht, da die einwachsenden Knochenbalkchen zu Sengewölben zusammenwachsen können.

Die Erfinlung wird nachstehend mit Bezug auf die Zeichnung näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 zwei Riegel der Struktur IV. Ordnung, die die Basis eines Osteoblasten bilden.

Fig. 2 schematisch eine dichte Kugelpackung III. Ordnung mit einer kugelförmigen Oberflächenstrukturierung IV. Ordnung

und angedeuteten Knocheneneinbau,

Fig. 3 schematisch zwei kugelförmige Elementarkörper mit einer Beschriftungsmasse mit kugelförmigen Füllkörpern und

faser verstärkter Matrix,

Fig. 4 eine Ansicht entsprechend Fig. 3 mit strumpfförmigem, durch die Matrix imprägniertem Füllkörper,

Fig. 5 eine Ansicht entsprechend Fig. 4 mit kugelkettenförmigem

Füllkörper,

Fig. 6 einen Knochenhügel und einen Markhüulenverschluß aus dem erfindungs- und 7. gemäß Knochenersatzwerkstoff, und

Fig. 8 bis 10 weitere Ausführungs- und Verwendungsbispiel des Werkstoffes.

Zunächst wird die Ausbildung der Struktur III. Ordnung im erfindungs- gemäß Knochenersatzwerkstoff erläutert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Probenkörper, die ausschließlich aus Schichtungen von Elementarkörpern bestimmter Gestalt und Größe bestehen, vollständig vom Knochen durchwachsen werden und daß diese Knochenstruktur im Schnittbild kaum von der physiologischen Spongiosaarchitektur unterschieden werden kann.

Es hat sich gezeigt, daß insbesondere geschichtete Kugelnetze einer Größe zwischen 200 und 3000 um interkorpuskuläre Zwischenräume zwischen sich ergeben, deren Auffüllung mit Knochen nicht nur sehr viel schneller erfolgt als bei jeder anderen Beschichtung, sondern darüberhinaus auch eine nahezu physiologische und tragfähige Struktur III. Ordnung (Balkchenarchitektur) ergibt. Die auf diese Weise erreichte Oberflächenvergrößerung führt zu einer riesigen tragenden und kraftaufnehmenden Oberfläche, welche in idealer Weise zur Resultierenden der einwirkenden Kraft nahezu trajektorial ausgerichtet ist.

Knochenersatzwerkstoff, welcher vollständig aus geschichteten korpuskulären Netzwerken aufgebaut und in seiner Gesamtelastizität an den Knochen angepaßt ist, wird in sehr kurzer Zeit (12 Wochen) vollständig von Knochen durchwachsen und ergibt einen dauerhaften knöchernen Verbund.

Es hat sich gezeigt, daß eine Biegebeanspruchung eines solchen Implantates durch Verteilung über die gesamte Oberfläche abgefangen wird und daß Ermüdungsfrakturen aufgrund der riesigen Oberfläche und der dadurch geringen mechanischen Beanspruchung der Grenzfläche nicht mehr auftreten.

Darüberhinaus hat der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung den großen Vorteil, daß die Masse des Gesamtimplantates erheblich verringert ist und die primäre Kopflastigkeit, die alle im Markt befindlichen Prothesen auszeichnet und die in Verbindung mit der Zeit zur Auslockerung dieser Prothesen führt, vermeidet.

Aufgrund der vorzugsweise kugelförmigen Struktur der Elementarkörper werden Kantenphänomene und Strebekonzentrationen vermieden, und es kommt zu einer gleichmäßigen Kraftverteilung über die Knochenoberfläche, was darin zum Ausdruck kommt, daß sich reife lamellare Knochenstrukturen mit einer strengen parallelfaserigen und geschichteten Anordnung ausbilden.

Im Gegensatz zu einer Vollschaftprothese, welche durch einzelne Kugeln an ihrer Oberfläche strukturiert ist, weisen die geschichteten, netzförmigen Kugelverbinde des Knochenersatzwerkstoffes der Erfindung eine mechanisch stimulierende Wirkung auf die knochenbildende Zelle aus, was ebenfalls darin zum Ausdruck kommt, daß selbst die in die Tiefe eingewachsenen Knochenstrukturen noch reife lamelläre, d.h. biomechanisch beanspruchbare Knochenstruktur aufweisen.

Zu einem beschleunigten Knochenerneuernuchs kommt es insbesondere zu einem größeren Kugeln mit kleineren Kugeln kombiniert dann, wenn größere Kugeln mit kleineren Kugeln kombiniert werden. Ein Durchmesserverhältnis von 2:1 bis 3:1 ist besonders günstig. Beispielsweise können Kugeln mit einem Durchmesser von 200 bis 1000 µm, im Mittel 500 µm, mit Kugeln mit einem Durchmesser von 800 bis 3000 µm, im Mittel 1000 µm, vermischt sein. Vorzugsweise weisen die kleineren Kugeln einen Durchmesser von 300 bis 700 µm, besonders bevorzugt 450 - 550 µm, und die größeren Kugeln einen Durchmesser von 800 bis 2000 µm, besonders bevorzugt 900 - 1200 µm auf. Dabei weisen die kleineren Kugeln einerseits und die größeren Kugeln andererseits vorzugsweise alle etwa den gleichen Durchmesser, also z.B. 500 µm und 1000 µm auf. Um die kleineren Kugelelemente kommt es schneller zu einer Knochenanlagerung, während die tragenden Knochenzellen sich um die großen Kugelelemente ausbilden. Dadurch, daß alle Kugeln untereinander in starrer Verbindung oder zumindest in einstellbarer, elastisch verformbarer Verbindung zueinander stehen, kann eine fast natürliche Knochenkonstruktion erreicht werden, die mit den dazwischen stehenden ausbildungenden Gefäß-Markräumen eine dauerhafte Integration des Verankerungsteiles gewährleistet.

Eine relativ starre Verbindung ist dann gegeben, wenn jede Kugel mit mindestens drei benachbarten Kugeln in festem Kontakt steht. Je nach Struktur des Stützgerüstes kann jede Kugel auch mit mehr als drei, beispielsweise vier, sechs oder acht benachbarten Kugeln in festem Kontakt stehen, wodurch sich ein starres Gerüst ergibt.

In der Struktur III. Ordnung werden im Knochenersatzwerkstoff der Erfindung die Elementarkörper, die vorzugsweise Kugeln sind, durch Fäden aus resorbierbaren organischen Polymeren mit einer Dicke von 50 bis 300 µm und/oder aus nicht resorbierbaren Fäden oder Drähten mit einer Dicke von 100 bis 750 µm zusammengehalten, oder sie bilden dreidimensionale dichteste Pakkungen.

Die Elementarkörper bestehen vorzugsweise aus Metall, wie Titan, Tantal, Cobalt, Chrom, Molybdän oder einer ihrer Legierungen oder aus Edelstahl und/oder aus Keramik oder Apatit oder TCP und/oder aus einem Gemisch aus zwei oder mehreren dieser Werkstoffe und/oder aus einem anderen Inerten Werkstoff. Die Elementarkörper können vorzugsweise aus einem resorbierbaren Stoff bestehen, beispielsweise einem Stoff, aus dem auch die Struktur IV. Ordnung aufgebaut ist, wie einem Polypeptid, einem Poly(lactat, Polyglykولat oder aus einem ihrer Copolymerate, Gelatine, Kollagen oder aus einer Calciumverbindung als Matrix und vorzugsweise hochporösen Tricalciumphosphat- oder Hydroxyapatitpartikeln oder Partikeln einer verwandten Calciumverbindung als Füllkörper. Auch wenn die Elementarkörper nicht kugelförmig sind, werden vorzugsweise Elementarkörper mit zwei verschiedenen Größen gemischt, wobei die vorstehenden Durchmesser dann etwa jeweils als mittlere Durchmesser definiert sind.

Die Kugeloberflächen können mikrostrukturiert sein, wobei die Mikrostrukturiierung z.B. in Form von Kugeln oder Kugelabschnitten, wie Halbkugeln mit einem Durchmesser von 15 bis 30 µm ausgebildet ist.

Im Knochenersatzwerkstoff der Erfindung sind die Zwischenräume des Elementarkörperaufbaus der Struktur III. Ordnung und/oder seine Oberfläche mit einer Beschichtungsmasse angefüllt bzw. bedeckt, die die Besonderheit aufweist, daß sie vollständig resorbierbar ist (sowohl Matrix als auch Füllkörper).

Die Mikrostrukturiierung der Kugeloberflächen (III. Ordnung) stellt (falls vorhanden) zusammen mit der charakteristischen Beschichtungsmasse die Struktur IV. Ordnung (Ultrastruktur) des Knochenersatzwerkstoffes der Erfindung dar.

Diese Beschichtungsmasse (Struktur IV. Ordnung) wird nachstehend im einzelnen erläutert.

In einer Ausführungsform bestehen die Füllkörper aus hochporösen Kugelpartikeln mit einem Durchmesser von 10 bis 200 μm , vorzugsweise 15 bis 50 μm , besonders bevorzugt 15 – 30 μm , optimal etwa 20 μm . Diese Kugelpartikel zeigen ein Porenvolumen von 25 bis 65%, vorzugsweise über 40%, auf. Aufgrund

der erfindungsgemäßen Ultrastruktur wird die einzelne knocherbildende Zelle (Osteoblast) bzw. der Zellverband (Osteoblastenlayer) zum Aufbau bestimmter Knochenbalkchen angeregt. Weiterhin wird aufgrund der Struktur des erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoffes die einzelne Knochenzelle angeregt. Dadurch erfolgt ein sehr rascher Einwuchs des Knochens in den Ersatzwerkstoff.

Es hat sich gezeigt, daß fest verankerte Kugeln oder Kugelteile flächen in der Größe von 15 bis 50 μm , insbesondere von 20 μm , die optimal strukturierte Oberfläche (Ultrastruktur IV. Ordnung) darstellen, die ein Osteoblast als seine Basis erkennen kann; vgl. Fig. 1. Der Durchmesser d der Kugelteile beträgt vorzugsweise etwa 20 μm und ist in der Größenordnung eines Osteoblasten.

Die Poren der hochporösen Füllkörper können mit einem resorbierbaren und körpervertträglichen Stoff gefüllt sein. Dieser Stoff ist vorzugsweise das verwendete Bindemittel. Spezielle Beispiele für verwendbare Bindemittel sind Polypeptide, Polylactate, Polyglykolate oder Cokondensate. Gelatine oder Bindungen. Die Füllkörper sind vorzugsweise härter als das Bindemittel.

Weiterhin wurde erfindungsgemäß gefunden, daß eine organische Matrix zu einer sehr viel schnelleren Ausbildung einer Osteoblastenschicht führt als eine Metall- oder Keramikoberfläche. Es wurde auch gefunden, daß die Keramikoberfläche zwar besser kolonisiert wird als eine Metalloberfläche; die Oberfläche von gesintertem Apatit ist aber nochmals einer rascheren Zellkolonisation zugänglich als eine Keramikoberfläche. Es wurde auch gefunden, daß eine Kollagenmatrix noch rascher durch Zellen kolonisiert wird (besteht als eine reine Keramik- oder eine reine Apatitoberfläche). Die besten Säzonisationsraten werden erzielt, wenn die organische Matrix (z.B. Kollagen) mit kleinen Kugelchen aus hochporösen Kugelpartikeln bestehen, in denen die Kugelchen aus

tigt bestückt ist. Diese Beschichtungsmasse stellt eine im Sinne dieser Erfindung bevorzugte Ausführungsform der Struktur IV. Ordnung (Ultrastruktur) dar.

Die erfindungsgemäße Beschichtungsmasse ist vollständig resorbierbar. Eine vollständig resorbierbare Matrix hat gegenüber einer nicht resorbierbaren Matrix ganz wesentliche Vorteile. Sie wird in den Zonen der Beanspruchung sehr schnell resorbiert und durch Knochen ersetzt. Durch eine dichte Kugelpackung III. Ordnung (vgl. Fig. 2) kann in Verbindung mit einem dünnen Kollagenüberzug, der über den Kugeln verbleibt, in sehr kurzer Zeit eine geschlossene Osteoblastenschicht (Osteoblastenlayer) erhalten werden. Die Osteoblastenschicht ist in der Lage, einen lamellären, stark beanspruchbaren Knochen zu bilden. Durch die Dichte der Kugelpackung und ihre konkrete Größe wird somit erreicht, daß der Anordnung von knocherbildenden Zellen primär eine bestimmte Struktur vorgegeben wird, so daß eine Umordnung der Zellen und der sich anlindenden Knochenbalkchen nicht erforderlich wird. Dadurch wird die Zeit der Resorption und Knochenneubildung (Remodelling) eingespart.

In einer Ausführungsform des Knochenersatzwerkstoffes hat ein Teil der Füllkörper der Beschichtungsmasse Faserform. Vorzugsweise bestehen die faserförmigen Füllkörper aus verschiedenen langen Fasern, die eine Dicke von 100 bis 300, insbesondere etwa 200 μm aufweisen. Die Fasern sind vorzugsweise mehr als 2 bis 15 μm lang, besonders bevorzugt mindestens 3 μm und höchstens 10 μm lang, mit einer optimalen Länge von etwa 4 bis 5 μm .

Beispiele für Stoffe, aus denen die faserförmigen Füllstoffe bestehen können, sind Kohlenstoff, Kollagen, Polypeptide, Polyacetate, Polyglykolate oder deren Cokondensate. Gelatine oder Cartagut. Der Anteil der faserförmigen Füllkörper kann etwa 5 bis 15%, vorzugsweise etwa 10% betragen.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung sind die faserförmigen Füllkörper Bestandteile eines geschlossenen Netzes, das die Matrix armiert.

Ein Netzelement kann auch aus Kugelketten bestehen, in denen die Kugeln einen Durchmesser von 15 bis 50 μm , insbesondere etwa

20 μm aufweisen, wobei die Kugeln so dicht gelagert sind, daß sie in einem dreidimensionalen Verbund aneinanderstoßen. Die Netze können als Strumpf, insbesondere als mehrschichtiger Strumpf angeordnet sein.

Die Herstellung des Knochenersatzwerkstoffes der Erfindung wird nachstehend am Beispiel von Kollagen als vollständig recordierbares Bindemittel erläutert. Nach einem üblichen Verfahren wird aus tierischen Knochen eine Kollagenmasse hergestellt, die wie ein Leim mit kugelförmigem Apatit oder TCP versetzt werden kann (der Ausdruck "Apatit" bedeutet "Tricalciumphosphat-"). Durch An-Hydroxylapatit", "TCP" bedeutet "Tricalciumphosphat-). Durch Anwendung von Infraschall, Schüttelröhrenwerk und/oder anderen Rührwerken kann eine dichte Kugelpackung erzeugt werden. Mit dieser Beschichtungsmasse wird dann das Stützgerüst aus den Elementarkörpern imprägniert. Dabei wird ein Aufbau erhalten, in dem die erfundungsgemäßen Strukturen III. und IV. Ordnung kombiniert sind. Dieser Aufbau stellt einen bevorzugten Knochenersatzwerkstoff der Erfindung dar.

Ein Knochenersatzwerkstoff III. Ordnung, kombiniert mit der Ultrastruktur IV. Ordnung, kann jedoch auch auf folgende Weise hergestellt werden: Aus der oben beschriebenen und mit Apatit bzw. TCP bestückten Kollagenmasse werden Kugeln der optimalen Größe zwischen 200 und 3000 μm hergestellt und auf einem resorbierbaren Faden zu Kugelketten aufgereiht. Diese Kugelketten werden in einer Rundstrickmaschine zu fortlaufenden Strümpfen verarbeitet, wobei ein Kugelkettennetzwerk entsteht. Von diesem Kugelkettennetzverband können durch Ineinanderstülpen verschiedene Formen von Implantaten, z.B. zur Behandlung von Knochendefekten, hergestellt werden.

Die mechanische Stabilität eines erfundungsgemäßen Knochenersatzwerkstoffes kann dadurch erheblich verbessert werden, daß Fäden der Fasernetzwerke unterschiedener Länge oder Fadennetze bzw. Fadengewebe der Matrix einverleibt sind; vgl. Fig. 3. Gerartige Knochenersatzwerkstoffe stellen ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen dar.

Besonders günstig ist die Ausführungsform, bei der ein gestrickter Strumpf ^{über} ein Netz _{an} einzelnen oder mehreren Schichten als Füllkörper verwendet und mit dem Bindemittel imprägniert wird. Die auf diese Weise erreichten Beschichtungen der Verankerungstelle der Prothesen sind ebenfalls bevorzugt. Sie erreichen eine sehr ausgeprägte mechanische Widerstandsfähigkeit; vgl. Fig. 4.

Eine besonders günstige Wirkung für die Stimulation der Knochenbildung kann bei diesen Strümpfen auch dadurch erreicht werden, daß sie in Form von Kugelketten ausgebildet sind; vgl. Fig. 5. Solche Kugelketten können dadurch erhalten werden, daß man bei der Extrusion des Fadens kleine (15 bis 30 μm , vorzugsweise 20 μm) Kugelchen aus Apatit in den Faden einschließt. Derartige Ausführungsformen sind ebenfalls besonders bevorzugt. Anstelle der einschichtigen Kugelkette gemäß Fig. 5 können auch mehrschichtige, dreidimensionale Kugelkettenverbunde verwendet werden; vgl. z.B. Figur 6 zeigt ein Beispiel eines Knochendübels 10 zur Verankerung von Knochen schrauben aus dem erfundungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff. Der Knochendübel 10 weist fünf Ringe oder Wülste 12, ein etwa halbkugelförmiges vorderes Ende 14 und einen zylindrischen Endabschnitt 16 auf. Kugelförmige Elementarkörper 18 bilden einen Matrix-Kugelverbund, der von einem Netz 19 armiert wird. Der Dübel 10 bewirkt nach dem Einbringen in den Knochen dessen Armierung und/oder Verstärkung. Er findet im umgebenden Knochen einen festen Halt und kann seinerseits eine eingedrehte Schraube langzeitig zugfest aufnehmen. Die Verankerung im Knochen erfolgt durch Aufquellen des Dübels oder Spreizen durch Eindrehen der Schraube. Der Dübel kann zum leichteren Einbringen in den Knochen mehrere Längs- oder Querschlitzte aufweisen oder aus einem doppelwandigen Strumpfkäfig in der Form des Dübels gemäß Fig. 6 bestehen, in dem die Kugelketten gefangen und durch Verdrehen des Strumpfkäfigs zu einem Stützgerüst miteinander verbunden sind.

Figur 7 zeigt einen Markhöhlenverschluß 20 aus dem erfundungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff. Der Verschluß 20 weist eine Kappe 22 über dem Markhöhlenstumpf, einen konusförmigen Pfropfen 24 und eine konusförmige Hülse 26 auf, in die der Pfropfen 24 durch Drehen einer Schraube 28

hineingezogen wird. Dadurch wird die Hülse 26 nach außen aufgespreizt und kommt in festen Eingriff mit dem Innern der in Fig. 7 schematisch mit Blennenvabenstruktur dargestellten Knochenöhre. Zur Behandlung von Knochendefekten und zum Auffüllen von Löchern im Knochen sind verschlüsse aus dem erfundungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff in Form einfacher, im Knochen aufquellender Zylinder, in Form massiver Lamellenzylinder oder in Form von Schrauben geeignet, die nach deren Entfernung in den Kanal einer Knochenschraube eingebracht werden. Derartige Verschlüsse bewirken eine hermetische Abdichtung gegenüber dem Innendruck der Knochenkanäle und/oder der Markhöhle, verhindern eine Nachblutung und Hämatombildung und beschleunigen die Knochenheilung.

In Fig. 8a ist ein durch Ineinanderstülpen eines Kugelkettennetzverbandes hergestellter "Schwamm" zum Füllen von Knochendefekten dargestellt. Solche Formen sind von den "Scheibenverschämten" sehr bekannt. Durch Aufspreizen des Nebels dieser "Schwammtücher" können sie sehr leicht in Knochendefektlochern verblockt werden. Das Aufspreizen kann mittels eines kanusförmigen oder übelartigen Propfens durchgeführt werden. Fig. 8b und 8c zeigen schematisch eine perspektivische Ansicht bzw. einen Querschnitt jeweils einer Schicht des dreidimensionalen Kugelkettennetzwerks. Der Knochenersatzwerkstoff kann beispielsweise auch auf einen Prothesenstift entsprachender Abstützung in kurzer Zeit geschlossene knochenschrumpft und zu einem geschlossenen Kontakt zwischen Stützgerüst, Matrixmantel, Füllkörpern und dem Basismaterial führt. Eine derart beschichtete Prothese kann nun ohne bindenden Knochenzement in den Knochen eingesetzt werden. Es bilden sich bei entsprechender Abstützung in kurzer Zeit geschlossene knochenschränke auf der Oberfläche aus, die die Prothesenkomponenten stabil knöchern abstützen können. Dabei bilden sich ausgesprochene Stütztrabekel aus, neben denen der Matrixüberzug resorbiert wird, so daß in der Folge der Knochen tief in die Oberflächenstruktur des Basiskörpers (Stützgerüst) einwachsen kann.

Fig. 9a zeigt ein erfundungsgemäßes Verzahnungsprofil einer Prothese mit dem Basismaterial aufgebautem erfundungsgemäßigem Werkstoff, bestehend aus einem Kugelkettverband. Fig. 9b zeigt einen schematischen Querschnitt mit dem Basismaterial und zwei Schichten des dreidimensionalen Verbundes, Fig. 9c eine Aufsicht auf die oberste Schicht des Verbundes.

Die Struktur III. Ordnung kann dabei sowohl Teil des Prothesen-schaftes sein oder Teil des Überzuges. Besteht der resorbierbare Überzug aus Formelementen III. und IV. Ordnung, so muß der metallene Prothesenschaft in der Weise strukturiert sein, daß er Tragrippen oder durchgehende Poren aufweist, um einen Knochen-einwuchs und eine knöcherne Unterfangung zu ermöglichen.

Durch die induzierte Wirkung der kleinen, beispielsweise von Kollagen bedeckten Kugeln aus Apatit kommt es zu einem sehr viel schnelleren Knochenanbau und -einbau des Implantates, als dies bei herkömmlichen Beschichtungen oder nicht beschichteten Implantaten der Fall ist.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung stellt der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung selbst das vollständige Implantat oder auch Verankerungsteil einer Prothese dar. Dazu wird dem Werkstoff bei der Herstellung die entsprechende Form gegeben. Die Elementarkörper des Stützgerüstes können als dreidimensionales Netzwerk ausgebildet werden, das durch innere oder äußere Verstreubungen fest verspannt ist. Die einfachste Form stellt eine Kugelsinterung des Implantates dar. Eine solche Kugelpackung kann auch durch äußere Umschnürung erreicht werden (Kugelkäfig). Schließlich gelingt es auch, Kugelketten zu verarbeiten und entweder durch ein inneres, druckaufnehmendes Skelett, wie eine Tragrippenkonstruktion, oder einen "Preu" zu verspannen, oder durch einzelne Schweißpunkte mit einstellbarer Elastizität zu verstreifen. Durch die Zahl und Dichte der Schweißpunkte, durch die einzelne Kugeln starr miteinander verbunden werden können, läßt sich die Steifigkeit und Elastizität auch bestimmen Teile des Knochenersatzwerkstoffes gezielt einstellen.

Fig. 10 zeigt ein Verankerungsteil, bei dem das Netz soviel als Ankerung als auch - nach entsprechendem Vorstaftung oder Verspannung - als Verankerungsteil selbst ausgebildet sein kann. Aus dem erfundungsgemäßigen Knochenersatzwerkstoff können vorteilhaft auch Kunstknochen hergestellt werden, z.B. Schulungszecke und Operationskurse.

Ein dreidimensionales Netzwerk kann auch so verdrückt oder verflacht werden, daß Implantate mit unterschiedlichen Elastizitäten, beispielsweise auch in verschiedenen Abschnitten des Implantats, resultieren. Der Knochenersatzwerkstoff der vorliegenden Erfindung kann in Form eines Überzuges, eines Kächers, zylindrischer, einer Spiralfeder, einer Kugel oder in Form eines Schwamms gebracht werden.

Die Induktion der Knochenbildung kann durch Hinzufügen chemischer Wirkstoffe in die Matrixsubstanz noch erhöht werden. Beispieleweise sind chemotaktisch wirksame Stoffe aus Knochengrundsubstanz und nekrotischen Knochen bekannt, die sogenannte "bone morphogenic" Proteine enthalten, welche eine besonders induzierende Wirkung auf die Knochenbildung ausüben. Die Zugabe solcher Zusätze ist bevorzugt.

Es hat sich gezeigt, daß die Induktion der Knochenbildung dann besonders günstig ist, wenn die als Füllpartikel eingesetzten oochporösen Kugelpartikel härter sind als die umgebende Matrix, so daß sie eine mechanisch stimulierende Wirkung auf die knochengründende Zelle ausüben. Eine solche Ausführungsform ist: eben-falls bevorzugt

in weiterer Vorteil des erfundungsgemäßen Knochenersatzwerkstoffs liegt darin, daß er eine beträchtliche Bindemittelmasse enthält. Es hat sich gezeigt, daß diese eine recht beachtliche Dauerbarkeit mit guten Freisetzungsraten im Hinblick auf Wirkstoff- und Säuresäfte aufweist. Es ist bekannt, daß Implantate, die der Körperabwehr aufgrund der fehlenden Vaskularisation nicht zugänglich sind, dadurch gefährdet sind, daß sie sehr leicht von Bakterien besiedelt werden. Dies kann dadurch verhindert werden, daß man dem Knochenersatzwerkstoff ein Antibiotikum zusetzt. Solche Antimikrobiamenteinungen sind von den Knochenzementen her sehr gut untersucht. Die zementfreien Prothesen verfügten bislang nicht über diesen Schutz. Mit dem Knochenersatzwerkstoff aus resorbierbaren Implantaten ist es jedoch möglich, auch die zementfreien Prothesen mit einem Prophylaktisch wirksamen Infektionsschutz zu versorgen.

Die lokale Applikation anderer Medikamente, wie Hämostyptika, ist in äußeren Behandlungen bekannt. Durch den Zusatz solcher Stoffe am Knocheneransatzverstoss der Erfindung können solche Wirkstoffe

auch dort wirksam werden, wo die Organe einer äußeren Behandlung nicht zugängig sind. Hämostyptika als Bestandteile des Bindemittels sorgen für eine sofortige Blutstillung im knöchernen Lager. Gefäßwirksame Substanzen, wie Noradrenalin oder eines seiner Abkömmlinge, führen über die Gefäßverengung ebenfalls zu einer blutstillenden Effekt. Dadurch wird die Durchtränkung der Grenzschicht mit Blut verhindert, wodurch die mechanische Festigkeit der Grenzzone länger erhalten bleibt. Ferner können, wie bereits erwähnt, knocheninduzierende, chemotaktisch wirksame Substanzen dem Bindemittel beigemengt werden. Diese führen zu einem schnelleren Beginn der Knochenneubildung. Mit Substanzen vom Typ des Calcitonin sind Harmonapplikationen lokal wirksam, die verhindern, daß der neugebildete Knochen wieder abgebaut wird.

S. 1171 - 2011 untersieht die Erfindung

卷二

Die Herstellung eines Knochenersatzwerkstoffes, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierte Zwischenräume umschliessenden Elementkörpern, mit und ohne Beschichtungsmasse, kann auf folgende Weise hergestellt werden: In einem Extruder wird die resorbierbare organische Matrixsubstanz Polypeptid, z.B. Polyglycolat oder Polylactat, unter Zugabe verschiedener Zusatzstoffe als Weichmacher bis zur Schmelze erhitzt. Anschliessend werden die Füllpartikel in Form hochporöser Tricalciumphosphatkugeln hinzugefügt und die gesamte Masse unter Erwärmung kräftig gerührt. Die Tricalciumphosphatkugeln werden vorzugsweise aus einem hochporösen gesinterten Tricalciumphosphat, welches im wesentlichen betawhitlockes Struktur aufweist, durch Röhren in einer Kugelmühle erhalten.

Auf diese Weise entsteht durch Röhren eine Schmelze mit homogener Verteilung des Füllers. Durch Anlegen eines Druckes wird das Material der Schmelze durch feine Lösen ausgepreßt und in Fällungsbäder als Faden mit einer Dicke von z.B. etwa 200 µm aufgerollt. Die Kugel- oder kugelähnlichen Strukturen auf den Fäden erhält man auf verschiedenen Weise. Einmal können die Kugeln größeren Durchmessers von z.B. etwa

1000 bis 3000 µm rein mechanisch aufgefördelt werden, zum andern können sie, vor allem, wenn es sich um Riegel kleineren Durchmessers von z.B. etwa 500 µm handelt, vorzugsweise dadurch erhalten werden, daß man den Durchmesser der stufenlos regulierbaren Düsenöffnung pulsierend variiert.

Auf diese Weise können durch Ausfällen der Schmelze im Bad fortlaufende Kugelketten mit einstellbarer Kugelgröße erreicht werden. An diesen Kugelketten können die gegebenenfalls mit Matrixsubstanz umgebenen kleineren Füllerpartikel mit einem Durchmesser von z.B. etwa 15 - 30 µm außen anhaftten.

Die auf diese Weise hergestellten Kugelketten können dann in Endlos-Rundstrickmaschinen, beispielsweise Firma Müller in Weissenburg oder Firma Dubied in Neuenburg/Schweiz zu endlosen Strümpfen verstrickt werden. Durch mehrfaches ineinanderstülpen des Strumpfes erhält man ein sehr dichtes, dreidimensionales Geflecht von Kugelketten, welches ähnlich z.B. die Form eines Reifens hat, der in idealer Weise durch einen zentralen Spreizer beispielsweise in der Knochenhöhle verblockt werden kann.

Beispiel 2

Geschichtete korpuskuläre Netzwerke können auch durch Obereinanderstülpen von solchen Netzen erreicht werden, indem metallene Kugelketten zu Netzwerken verstrickt oder verschweißt, in wenigen oder mehreren Schichten übereinander gestülpt und durch Schweißverfahren versteift werden, so dass sich steuerbar verschiedene Elastizitäten des Gesamtimplantates einstellen lassen. In sehr einfacher Weise kann man solche Netze über einen Kern stülpen, so dass sie in Form eines Strumpfes diesen Kern voll umfassen. Nach Drehen des Strumpfes um z.B. 180° kann eine zweite Schicht darübergestülpt werden und so kann dieses Verfahren wiederholt werden, so dass insgesamt eine übereinanderlagerung von mehreren Schichten dieses endlosen Kugelkettenstrumpfes erreicht wird.

In einem zweiten Verfahren wird dann dieses so erhaltene Gerätwerk aus korpuskulären geschichteten Netzen verschweißt und nach einem genau vorher berechneten Plan versteift. Eine zusätzliche Versteifung entsteht dann durch Ausgessen des Hohlraumes mit einer organischen Matrixsubstanz, mit oder ohne Füllerpartikel, welche die Struktur IV darstellen. Matrix und Füllerpartikel sind dadurch ausgezeichnet, dass sie resorbierbar sind und mit Werkstoffen beschickt werden können.

Beispiel 3

Einzelne oder geschichtete Netzwerke auf Prothesenvoll-schäften oder gänzlich aus geschichteten korpuskulären Netzen aufgebaute Verankerungsteile lassen sich auf verschiedene Weise herstellen. Verankerungsteile bis zu zweischichten korpuskulärer Netze können nach herkömmlichen Verfahren kostengünstig hergestellt werden. Die Herstellung dieser Struktur III beruht auf dem Verfahren eines Gusses in einer verlorenen Form. Diese Form wird wiederum mit Hilfe von geschichteten Wachskugelnetzen als ausschmelzbare Modell hergestellt. Diese Verfahren sind aus der Dentaltechnik her bekannt und liegen allen einfachen Oberflächenstrukturierungen von gegossenen Metallschäften zugrunde. Das auf diese Weise erhaltene Stützgerüst wird zur Ausfüllung der Hohlräume noch mit einer organischen Matrix beschichtet. Das Beschichtungsmaterial kann vorzugsweise mit Füllerpartikeln beschickt werden und weist alle Merkmale der oben beschriebenen Struktur IV auf. Das Beschichten kann beispielsweise durch Eintauchen der Struktur III in eine Schmelze der Struktur IV erfolgen.

Beispiel 4

Der aus dem dreidimensionalen Stützgerüst der Struktur III aus Elementarkörpern bestehende Knochenersatzkörper, ohne Beschichtungsschicht ist auch als Ausgangsmaterial für Kunstknöchen verwendbar. Die Elementarkörper werden zunächst in eine Ausgussmasse, beispielsweise aus Kunststoff, eingegeben und fest umschlossen. Danach werden die Elementarkörper aus der Ausgussmasse herausgelöst, so daß lediglich die dem Knochenaufbau ähnliche Struktur der Ausgussmasse verbleibt. In diesem Fall bestehen die Elementarkörper aus einem Material, das in einem Lösungsmittel chemisch lösbar ist, welches die Ausgussmasse nicht angreift, oder die Elementarkörper werden physikalisch, beispielsweise elektrolytisch, aus der Ausgussform entfernt.

- 23 -

- 24 -

Patentansprüche

1. Knochenersatzwerkstoff, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus mit einander in Verbindung stehenden und definierte Zwischenräume umschließenden Elementkörpern und einer Beschichtungsmasse, die ihrerseits aus resorbierbaren Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen und einem resorbierbaren Bindemittel (Matrix) besteht.
2. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Stützgerüst aus mit Elementkörpern bestückten Fäden aus resorbierbaren organischen Polymeren mit einer Dicke von 50 - 300 μm und/oder aus nicht resorbierbaren Fäden oder Drähten mit einer Dicke von 100 - 750 μm und/oder aus einer dichten dreidimensionalen Packung von Elementkörpern definiertes Größe aufgebaut ist.
3. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Elementkörper aus einer resorbierbaren Substanz, wie Tricalciumphosphat, Agatit, Kollagen, einem Polypeptid oder einem Samisch zitier oder mehrer dieser Werkstoffe und/oder aus Metall, z.B. Titan, Tantal, Cobalt, Chrom, Molybdän oder einer Legierung eines dieser Metalle und/oder aus Edelstahl bestehen.
4. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Elementkörper Kugeln oder kugelähnliche Formkörper sind.
5. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe der Kugeln zwischen 200 μm und 3000 μm liegt.

6. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kugeln unterschiedliche Durchmesser aufweisen.
7. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß er Kugeln mit einem Durchmesser von 200 bis 1000 μm , im Mittel 500 μm und solche mit einem Durchmesser von 800 bis 3000 μm , im Mittel 1000 μm , enthält.

8. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Elementkörper zum Teil oder alle starr miteinander in einer dreidimensionalen Verbindung stehen.
9. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen oder geschichteten Elementkörper ein dreidimensionales Gerüst oder Netzwerk darstellen, das durch innere oder äußere Verstrengungen fest verspannt ist.
10. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Netzwerk in sich verdreht oder verflochten oder versteift ist.
11. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Netzwerk nach dem Pneu-Prinzip durch innendruck im Sinne einer zugfesten Hülle oder durch Strenen im Sinne eines Skelletts von innen verspannt ist.
12. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächen der Elementkörper mikrostrukturiert sind.
13. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrostrukturierung in Form von Kugeln oder Kugelabschnitten mit Durchmessern von 15 - 30 μm ausgebildet ist.

- 23 -

14. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungsmasse die Zwischenräume zwischen den Elementarkörpern des Stützgerüstes ausfüllt und/oder deren Oberfläche bedeckt.
15. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper der Beschichtungsmasse hochporöse Kugelpartikel mit einem Durchmesser von 10 bis 200 μm , vorzugsweise zwischen 15 und 30 μm , und einem Porenvolumen von 25 - 65% sind.
16. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Füllkörper hochporöse Tricalciumphosphat- oder Hydroxylapatitpartikel oder Partikel einer verwandten Calciumverbindung eingesetzt werden, deren Poren mit einem resorbierbaren und körperverträglichen Stoff gefüllt sind.
17. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der resorbierbare und körpervерträgliche Stoff das Bindemittel (Matrix) der Beschichtungsmasse ist.
18. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß als resorbierbarer körpervertträglicher Stoff bzw. als Bindemittel ein Polypeptid, ein Polylactat, Polyglykolat oder deren Cokondensate, Gelatine, Kollagen oder eine Calciumverbindung eingesetzt wird.
19. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper härter als das Bindemittel sind.
20. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper einen Durchmesser von etwa 20 μm aufweisen.
21. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper der Beschichtungsmasse zum Teil Faserform haben.

- 26 -

22. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die faserförmigen Füllkörper aus verschiedenen langen Fasern zwischen 2 und 15 mm bestehen.
23. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Fasern eine Dicke von 100 - 300 μm , vorzugsweise 200 μm aufweisen.
24. Knochenersatzwerkstoff nach den Ansprüchen 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die faserförmigen Füllkörper aus Kohlenstoff, Kollagen, Peptiden, Polylactat, Polypeptiden, Polyglykolat oder deren Cokondensaten, Gelatine oder Catgut bestehen.
25. Knochenersatzwerkstoff nach den Ansprüchen 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper ein geschlossenes Netz bilden.
26. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 25, gekennzeichnet durch ein Rätsel aus Kästen von Kugeln mit einem Durchmesser von 15 bis 50 μm , wobei die Kugeln so dicht gelagert sind, daß sie in einem dreidimensionalen Verbund aneinanderstoßen.
27. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Kugeln einen Durchmesser von etwa 20 μm aufweisen.
28. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 25 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß das Netz mehrschichtig ist.
29. Knochenersatzwerkstoff nach den Ansprüchen 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix Zusätze aus der Gruppe Hämostyptika, knochenbildende Substanzen, Antibiotika, gewirksame Substanzen und knochenwirksame Hormone enthält.
30. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß er als Antibiotikum ein zur Behandlung von Knocheninfektionen wirksames Antibiotikum, z.B. Gentamycin, enthält.

31. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß er als gefäßwirksame Substanz Noradrenalin und/oder eines seiner Abkömmlinge enthält.

32. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß er als knochenwirksames Hormon Calcitonin enthält.

33. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß er in Form eines Köchers, Zylinders, einer Spiralfeder, einer Kugel oder eines Schwammes ausgebildet ist.

34. Verwendung des Knochenersatzwerkstoffes nach Anspruch 1 bis 33 als Vollprothese, als Verankrungsteil einer Gelenkprothese oder als Oberzug auf einem Knochen- oder Gelenkimplantat zur Behandlung von Knochendefekten oder zum Gelenkersatz oder als Knochendübel zur Verankerung von Knochen schrauben oder als Markhöhlenverschluß zum Abschluß der Markhöhle bei Amputationen.

35. Verwendung des Knochenersatzwerkstoffes nach Anspruch 1 bis 32 als Kunsthöhlen, wobei anstelle der Beschichtungsrinne eine Ausgussasse verwendet wird, die die Elementarkörper umschließt, und die Elementarkörper aus einem Material bestehen, das in einem die Ausgussasse nicht angrif fenden Mittel lösbar ist oder das physikalisch aus der Ausgussasse entfernbare ist.

FIG. 1

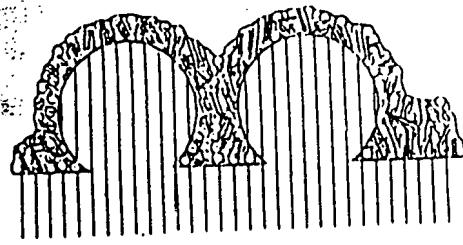


FIG. 3

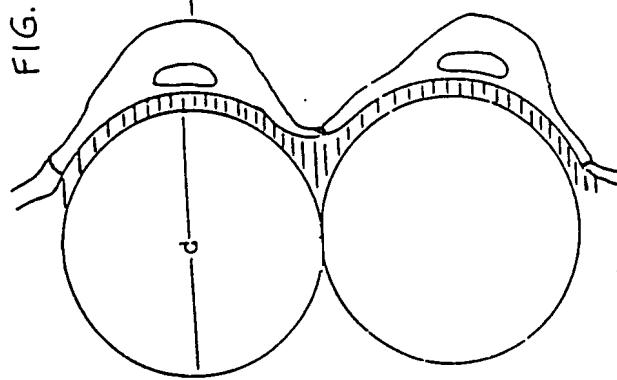


FIG. 5

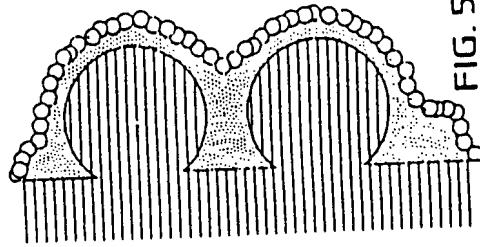
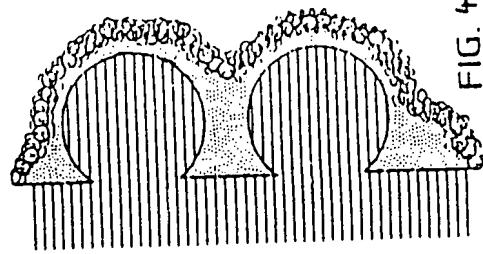


FIG. 4



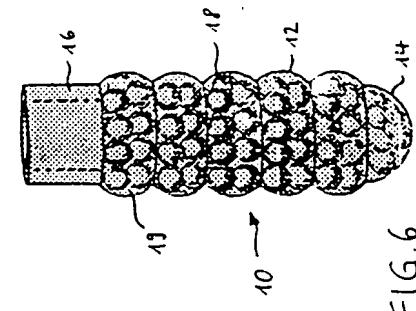
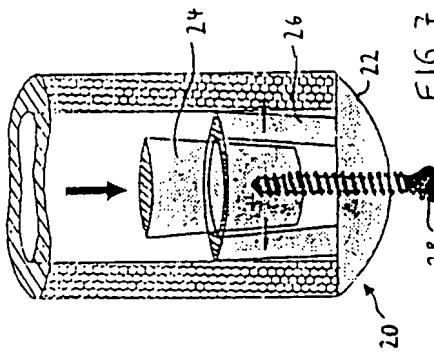
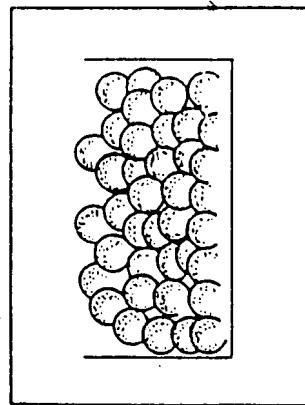
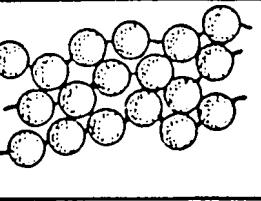
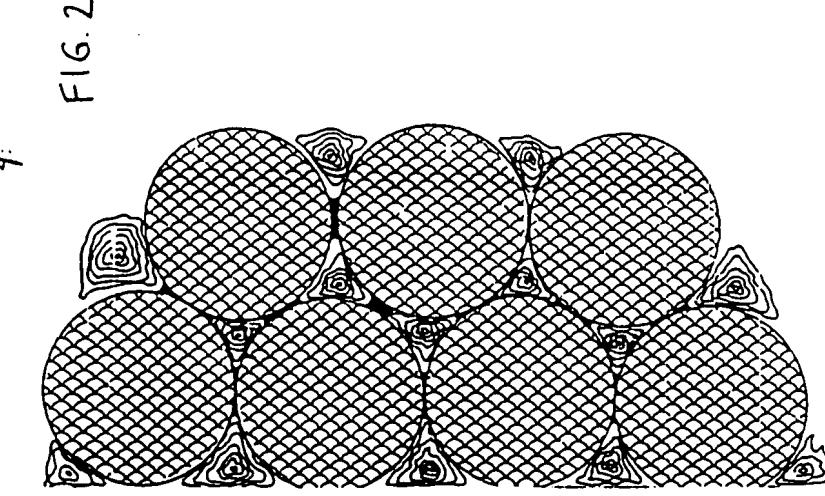


FIG. 7

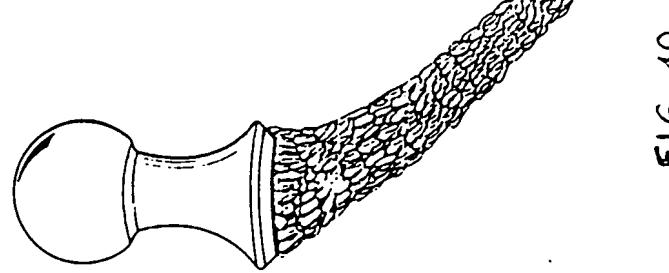
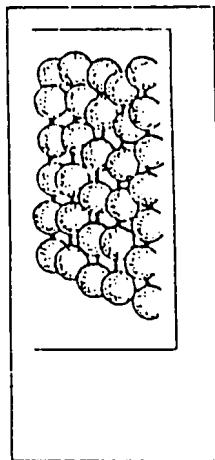
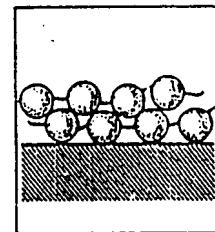
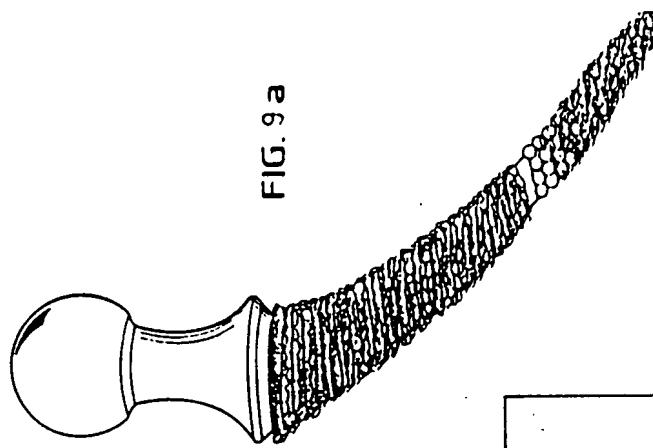
WO 86/03671

PCT/EP85/000711

WO 86/03671

PCT/EP85/000711

1.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 85/00711

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (or several classification symbols apply, indicate all) According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC:

Int. Cl. 4 A 61 F 2/30; A 61 L 27/60

E. PATENTS SEARCHED

Classification Symbols

Classification Symbols

Classification Symbols

Classification Symbols

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Files Searched:

II. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*

Category *	Classification of Document, if any, with indication, where appropriate, of the relevant Passage(s) in Document	Reference to Claim No. *
Y	US. A. 3855638 (PILLIAR) 24 December 1974, see column 3, lines 63-67; column 4, lines 24-44; figures, cited in the application	1, 3-8, 14, 17-19 33-35
Y	DE. B. 2205808 (FREY) 16 August 1973, see column 2, lines 40-58; figures	12, 13
Y	DE. A. 2502884 (HILDEBRANDT et al.) 29 July 1976, see claims 2 and 4	21, 24, 29, 30
Y	EP. A. 0016906 (DRAENERT) 15 October 1980, see claims 1-4	15, 16
Y	EP. A. 0018496 (DRAENERT) 12 November 1980, see abstract	2
Y	DE. A. 2742128 (LERAY et al.) 23 March 1978, see claim 12	20
Y	DE. A. 26-0890 (REINER) 17 November 1977, see claim 1; column 2, lines 21-25	1-8, 12-21, 14, 29, 30, 33-35
A	CH. A. 611794 (KALNBERZ) 29 June 1979, see page 5, right column, lines 44-48; figures	2, 10, 25, 26-29
A	EP. A. 0011809 (REINER et al.) 11 June 1980, see claims 1 and 2	25, 26
A	DE. A. 2917071 (GANSHEIMER) 17 April 1980, see claims 1 and 4	21, 29

* Special categories of cited documents:

"A" - document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" - document not published before or after the international filing date

"C" - document which may throw doubt on priority (claims) or which is cited to establish the publication date of another document or of a later application

"D" - document referring to an oral disclosure, see, exhibition or other means

"E" - document published prior to the international filing date but later than the priority date (claims)

"F" - document published prior to the international filing date but later than the priority date (claims)

"G" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"H" - document which may throw doubt on priority (claims) or which is cited to establish the publication date of another document or of a later application

"I" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"J" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"K" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"L" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"M" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"N" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"O" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"P" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"Q" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"R" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

"S" - document published prior to the international filing date and which may throw doubt on priority (claims)

Date of Making of this International Search Report

16 April 1986 (04.04.86)

Signature of Authorized Officer

European Patent Office

Form PCT/ISA/210 (Second Sheet) (January 1985)

PCT/EP 85/00711

International Application No.

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Classification of Document, with indication, where appropriate, of the relevant Passage(s) in Document	Reference to Claim No. *
A	CH. A. 643732 (SCHLECHTER) 29 June 1984, see claims 1 and 3	1, 3, 14, 29, 30
A	DE. A. 2022498 (CRUZ) 17 December 1979, see page 26, lines 19-21	31
A	WO. A. 83/03967 (HÄRLE) 24 November 1983, see figures	26
A	Chemical Abstracts, Vol. 95, No. 14, 05 October 1981, Columbus, Ohio (US)	32
A	see page 372, abstract 121173d. & SU. A. 932238 (VARAVY et al.) 30 October 1981	-----

Form PCT/ISA/210 (Second Sheet) (January 1985)

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 85/00711 (SA 11760)

This Annex lists the Patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned International search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 09/04/86

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 3855638	24/12/74	FR-A- 2095854 DE-A- 2127843 GB-A- 1316809 CH-A- 540044 CA-A- 962806	11/02/72 16/12/71 16/05/73 28/05/73 18/02/75
DE-B- 2205808	16/08/73	NL-A- 7202255 FR-A, B 2169945 CH-A- 547631 BE-A- 794808 US-A- 3848273 GB-A- 1416267 CA-A- 994956 AT-D- 1054172 AT-B- 343792 SE-B- 399177	06/08/73 14/09/73 11/04/74 31/07/73 19/11/74 03/12/75 17/08/76 15/10/77 12/05/79 06/02/78
DE-A- 2502384	29/07/76	None	
EP-A- 0016906	15/10/80	DE-A- 2905878 US-A- 4373217 CA-A- 1162651 AT-B- E9866	28/08/80 15/02/83 26/02/84 15/11/84
EP-A- 0018496	12/11/80	DE-A- 2917446 US-A- 4365357 CA-A- 1165055 US-A- 4457028	06/11/80 28/12/82 10/04/81 03/07/84
DE-A- 2742128	23/03/78	NL-A- 7710315 BE-A- 858815 FR-A, B 2364544 GB-A- 1593288 CH-A- 624572	22/03/78 16/03/78 14/04/78 15/07/81 14/08/81
DE-A- 2620890	17/11/77	NL-A- 7704659 FR-A, B 2350826 AT-B- 352867 GB-A- 1562758 US-A- 4192021	15/11/77 09/12/77 10/10/79 19/03/80 11/03/80

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/62

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Antragsnummer PCT/EP 85/00711

I. KLASSEFAZIEN DES ANMELDUNGSDESENTHALTEN (bei mehreren Klassefazien müssen alle angegeben werden)

Nach der internationalen Patentklassifizierung (IPC) oder nach der nationalen Klassifizierung wird der IPC im O A 61 F 2/30; A 61 L 27/00

II. RECHERCHIERTE BERICHTSBEREICHE

Recherchierte Patentklassen (nach IPC)

Klassifizierungssystem

Klassifizierungssystem

W. O. -

A 61 F; A 61 L

Recherchierte nicht zum Mündungsbulletin gehörige Veröffentlichungen, sofern diese unter die recherchierten Schutzbütreien fallen

III. EINSCHÄLVIGE VERÖFFENTLICHUNGEN^a

Art* Kennzeichnung der Veröffentlichung^b sofern erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile^c

Pat. - Anspruch Nr. 13

III. EINSCHÄLVIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ^a		Art* Kennzeichnung der Veröffentlichung ^b sofern erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ^c	Pat. - Anspruch Nr. 13	Betr. Auspruch Nr.
(Fertigstellung von Blatt 2)				
Y	DIE, A, 2620890 (REINER) 17. November 1977, siehe Patentanspruch 1; Spalte 2, Zeilen 21-25	1-8, 12-21, 24-29, 30, 33-35		
A	CH, A, 611794 (KALMBERZ) 29. Juni 1979, siehe Seite 5, rechte Spalte, Zeilen 44-48; Figuren	9, 10, 25, 28, 29		
A	EP, A, 0011809 (REINER) 11. Juni 1980, siehe Ansprüche 1 und 2	25, 26		
A	DE, A, 2917037 (GANSHIMER) 17. April 1980, siehe Ansprüche 1 und 4	21, 29		
A	CH, A, 642732 (SCHWEICHER) 29. Juni 1984, siehe Ansprüche 1 und 3	1, 3, 14, 29, 30		

A	DE, A, 2022498 (CRUZ) 17. Dezember 1970, siehe Seite 26, Zeilen 19-21	31		
A	WO, A, 83/03967 (HARLE) 24. November 1983, siehe Figuren	26		
A	Chemical Abstracts, Band 95, Nr. 14, 5. Oktober 1981, Columbus, Ohio (US) siehe Seite 372, Zusammenfassung 12; 1732, 4 SU, A, 833238 (VARAVA et al.)	32		

		30. Oktober 1981		

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰

-A- Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht bei beständigem Bestehen aktualisiert ist

-E- Anderes Dokument, das jenerart erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht wird; ist

-L- Veröffentlichung, die gegenwärtig, einem Prioritätsanspruch zweitöffentlich erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsergebnis unter anderen im Rechtsschutz gebrachte Veröffentlichung, bzw. durch die das an einen anderen bestehenden Grund angegebene ist (wie aufgeführt)

-O- Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

-P- Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem bestehenden Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

-R- Veröffentlichung, die nicht als auf erforderlicher Fälligkeit bestehend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

-S- Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

^a Absendatum des internationalen Rechercheberichts

16 AVR. 1986

Unterschrift des Deutschen Patentamtes

Europäisches Patentamt

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 85/00711 (SA 11760)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien, der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 09/04/86

Diese Angaben dienen nur zur Unterichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A- 3855638	24/12/74	FR-A- 2095854 DE-A- 2127843 GB-A- 1316809 CH-A- 540044 CA-A- 962806	11/02/72 16/12/71 16/05/73 28/09/73 18/02/75
DE-B- 2205808	16/08/73	NL-A- 7202255 FR-A, B 2169945 CH-A- 547631 BE-A- 794808 US-A- 3848273 GB-A- 1416267 CA-A- 994956 AT-D- 1054172 AT-B- 345792 SE-B- 399177	06/08/73 14/09/73 11/04/74 31/01/73 19/11/74 03/12/75 17/08/76 15/10/77 12/06/79 06/02/78
DE-A- 2502884	29/07/76	Keine	
EP-A- 0016906	15/10/80	DE-A- 2905878 US-A- 4373217 CA-A- 1162851 AT-B- E9866	28/08/80 15/02/83 28/02/84 15/11/84
EP-A- 0018496	12/11/80	DE-A- 2917446 US-A- 4165357 CA-A- 1165055 US-A- 4457028	06/11/80 29/12/82 10/04/84 03/07/84
DE-A- 2742128	23/03/78	NL-A- 7710115 BE-A- 8588815 FR-A, B 2364444 GB-A- 1593288 CH-A- 624472	22/03/78 16/03/78 14/04/78 15/07/81 14/08/81
DE-A- 2620890	17/11/77	NL-A- 7704559 FR-A, B 2358826 AT-B- 352867 GB-A- 1562758 US-A- 4192021	15/11/77 09/12/77 10/10/79 19/03/80 11/03/80

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82